

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tühistamise alused

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tühistamise alused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 16. mai 2013. aasta soovitus almitriini sisaldavate suukaudsete ravimite kohta, nõustub inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste töörühm kõnealuse soovitusel, mis on kokku võetud allpool.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee teostatud almitriini sisaldavate suukaudsete ravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Almitriinbimesülaad on näidustatud obstruktiivsest bronhiidist tingitud hüpokseemia ja hingamispuudulikkusega patsientide raviks.

Ravimi müügiluba anti Euroopa Liidus esmakordselt 10. detsembril 1982 Prantsusmaal. Almitriini sisaldavatel suukaudsetel ravimitel on praegu müügiluba kolmes Euroopa Liidu liikmesriigis (Poola, Portugal ja Prantsusmaa), aga seda turustatakse üksnes Prantsusmaal ja Poolas (Euroopa Liidus müügiloa saanud almitriini sisaldavate suukaudsete ravimite loetelu on I lisas).

27. novembril 2012 teatas Prantsusmaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt Euroopa Ravimiametile oma kavatsusest vaadata tulenevalt ravimiohutuse andmete hindamisest üle almitriini suukaudsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe krooniliste hingamisteede haiguste ravis.

Prantsusmaal on almitriini sisaldavad suukaudsed ravimid olnud tõsiste kõrvaltoimete tõttu erijälgimise all. Eelkõige on teatatud perifeersest neuropaatiast ja kehakaalu langusest. Prantsusmaa on võtnud riigi tasandil mitu regulatiivmeedet, et vähendada almitriini suukaudse kasutusega seotud kõrvaltoimete riski. 2012. aasta novembris otsustas Prantsusmaa pädev asutus, et mainitud ohutusprobleemid ei olnud vaatamata võetud riskivähendusmeetmetele kliinilises praktikas piisavalt ohjatud. Seda kinnitas tõsiasi, et vaatamata võetud riskivähendusmeetmetele (esialgu soovitus vaheaegadega annustamisskeemi kasutuselevõtuks ja annuse kohandamiseks, millele järgnesid vastunäidustused ja hoiatused) saadi ajavahemikus september 2003 kuni november 2012 jätkuvalt teateid perifeerse neuropaatia juhtudest. Peale selle kahtles Prantsusmaa pädev asutus almitriini kasulikkuses heakskiidetud näidustustel kasutamisel.

Ohutus

Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete andmete alusel on almitriini kaks peamist ohutusprobleemi perifeerne neuropaatia ja kehakaalu langus. Pärast esmase müügiloa andmist võeti riskivähendusmeetmeid (annuse vähendamine ja vaheaegadega annustamisskeem).

Almitriinbimesülaadi pikaajaline kasutamine on praegu soovitatav annuses 50–100 mg ööpäevas piiranguga, et alla 50 kg kaaluvatel patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 50 mg. Pärast kolmekuulist ravi on soovitatav kasutada vaheaegadega säilitusravi – üks ravita kuu iga kahekuulise raviperioodi kohta.

Kliiniliste uuringute andmed

Almitriini suukaudset kasutamist on uuritud mitmes kliinilises uuringus. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse valiti üksnes need uuringud, milles raviti almitriini terapeutiliste annustega vähemalt 3 kuu vältel vähemalt 30 patsienti. Üle vaadati kokku 11 kliinilist uuringut, mis avaldati pärast esmase müügiloa andmist. Kokku kaasati kliinilistesse uuringutesse 2036 patsienti (1380 almitriinirühmas ja 656 platseeborühmas). Esimestes uuringutes, kus järgiti vaheaegadeta annustamisskeemi, osales 1670 patsienti (topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes

1006 patsienti). Viimastes topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes, kus järgiti vaheaegadega annustamiskeemi, osales 366 patsienti. Ravi kestus uuringutes oli kuni 2 aastat.

Vaheaegadeta annustamisskeemiga kliinilistes uuringutes¹²³⁴⁵⁶⁷ täheldati perifeerset neuropaatiat ja kehakaalu langust enam kui 3-kuulise uuringuperioodi korral, mis näitab, et nende kõrvaltoimete tekkes on osa vaheaegadeta ekspositsioonil.

Almitriini 100–200 mg annuste korral täheldati kõrvaltoimeid ja ravi katkestamist sagedamini kui platseebo kasutamisel.

Peale perifeerse neuropaatia juhtude, mis avaldusid ebataavalise tundmusena jalgades või paresteesia ja kehakaalu langusena kuni –6%, olid vaheaegadeta annustamisskeemi järginud kliiniliste uuringute kirjandusallikates järgmised kõrvalnähud sagedamad almitriinirühmas kui platseeborühmas:

- hingamisega seotud kõrvaltoimed, eelkõige hindamisliigutustest teadlikkuse tõttu;
- seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (iiveldus, põletus- ja raskustunne ülakõhus, düspepsia);
- kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed (unehäired, näiteks unetus, uimasus, erutus, ärevus, südamepekslemine, peapööritus).

Ka vaheaegadega raviskeemi (st kahekuuline ravi, millele järgnes ühekuuline ravikatkestus) järginud kliiniliste uuringute kirjandusandmete alusel⁸⁹¹⁰¹¹ oli ravi katkestamise määr enamikus uuringutes almitriinirühmas suurem kui platseeborühmas.

Spontaansed kõrvaltoimete teatised

Peale kliiniliste uuringute publikatsioonide vaatas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee läbi ka müügiloa hoidja esitatud turustamisjärgsed kõrvaltoimete andmed.

Alates ravimi turuleviimisest (1983 kuni detsember 2012) on almitriini saanud patsientidel spontaanselt teatatud kokku 2304 perifeerse neuropaatia juhist. Perifeerse neuropaatia spontaansete teatiste saamine jätkus ka pärast vaheaegadega annustamisskeemi kasutuselevõtmist. Ajavahemikus septembrist 2003

¹ Ansquer J.C., Bertrand A., Blaive B., Charpin J., Chretien J., Decroix G., Kalb J.C., Lissac J., Michel F.B., Morere P., Paramelle B., Pariente R., Perrin-Fayolle M., Rochemaure J., Sadoul P., Voisin C. The therapeutic value and acceptability of Vectarion 50 mg coated tablets (Almitrine bismesylate) at the dose of 100 mg per day. Rev Mal Resp 1985; 2:S61-67 (PE10644)

² Arnaud F., Bertrand A., Charpin J., Chretien J., Decroix G., Guerrin F., Kalb J.C., Lissac J., Michel F.B., Morere P., Paramelle B., Pariente R., Perrin-Fayolle M., Rochemaure J., Voisin C. Long-term Almitrine bismesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema: a multicentre double-blind placebo controlled study. Eur J Respir Dis 1983; 64(Suppl 126):323-330 (PE10377)

³ Bakran I., Vrhovac B., Stangl B., Tabori D., Ivicovic A., Todici V., Kandare F. Double-blind placebo controlled clinical trial of Almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38(3) : 249-253 (PE11220)

⁴ Bardsley P.A., Howard P., De-Backer W., Vermeire P., Mairesse M., Ledent C., Radermecker M., Bury T., Ansquer J. Two years treatment with Almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. Eur Respir J 1991; 4: 308-310 (PE11144)

⁵ Gonzales-Ruiz J.M., Villamor-Leon J., Garcia-Satue J.L., Sanchez-Agudo L., Calatrava J.M., Carreras J.. Treatment of chronic respiratory failure by Almitrine bismesylate. Rev Clin Esp 1994; 194:1007-12 (PE20805).

⁶ Marsac J. The assessment of Almitrine bismesylate in the long-term treatment of chronic obstructive bronchitis. Eur J Respir Dis 1986; 69(Suppl 146):685-693 (PE10387)

⁷ Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD. Vectarion International Multicentre Study Group. Bull Eur Physiopathol Respir 1987; 23(suppl 11) : 169-182 (PE10837)

⁸ Bardsley P.A., Howard P., Tang O., Empey D., Harisson B., Peake M.D., O'Reilly J., Riordan J.F., Wilkinson J., Arnaud F., Jarratt J.A. Sequential treatment with low dose Almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. Eur Respir J 1992; 5(9): 1054-1061 (PE11128)

⁹ Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G., Pachocki R., Zielinski J.. Effects of Almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate Hypoxaemia: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Resp. 2003; 70 : 275-283 (PE32001)

¹⁰ Nowak D., Wywiol A., Magnussen H.. Almitrine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia - a multicentre clinical study comparing two dosages. Pneumology 1998 Mar; 52(3):121-7 (PE24412)

¹¹ Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J., Boutin C., Brune J., Castaing Y., Courty G., Derenne J.P., Duroux P., Freour P., Muir J.F., Paramelle B., Philip-Joet F., Poirier R., Pouget J., Senant J., Tonnel A.. Sequential administration of a reduced dose of Almitrine in patients with chronic obstructive lung disease. Multicentre controlled trial. Rev Mal Resp 1992; 9: 455-463 (PE11153)

kuni detsembrini 2012 teatati 20 perifeerse neuropaatia juhus, mis näitab, et riskivähendusmeetmed ei aita nende reaktsioonide teket ära hoida. Perifeerse neuropaatia juhtude teatiste vähenemine, millele viitas müügiloa hoidja, on tõenäoliselt eelkõige seotud ravimi müügi vähenemisega viimase 10 aasta jooksul.

Üldkokkuvõttes teatati väga suure osa perifeerse neuropaatia juhtude korral lõpptulemuseks „mitteparanenud“ või „paranenud jääknähtudega“ (489 juhtu teavitatud 2304 juhust ehk 21,2%). Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee märkis, et enamik perifeerse neuropaatia juhtudest, millest teatati ajavahemikus september 2003 kuni detsember 2012, ei olnud paranenud või olid paranenud jääknähtudega. Kuigi perifeerse neuropaatia teket kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel, kellel esineb kaasnevaid haigusi, võib seostada erinevate mõjutegurite segunemisega, viitab perifeerse neuropaatia taasteke turustamisjärgse kogemuse käigus pärast ravi taasalustamist almitriiniga veenvalt almitriini ja perifeerse neuropaatia juhtude põhjuslikule seosele.

Mis puutub kehakaalu langusesse, siis on alates ravimi turuleviimisest teatatud 795 juhust, millest mõni on olnud tõsine. Keskmine ajavahemik ravi alustamisest kuni kehakaalu langusest teatamiseni oli 5 kuud, aga see varieerus 15 päevast kuni 2,5 aastani. 50% juhtudest teatati samal ajal ka perifeersest neuropaatiast. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee märkis, et 90,9% juhtudest katkestati almitriinravi kehakaalu languse tõttu.

Suurel osal septembrist 2003 kuni detsembrini 2012 teatatud juhtudest (5 juhtu teatatud 7st) oli lõpptulemusena märgitud „mitteparanenud“.

Hingamispuudulikkusega patsientidel on täheldatud progresseeruvat kehakaalu langust. Samas märkis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et almitriiniga ravitud patsientide kehakaalu langus võib olla kiirem ja tõsisem kui tavaliselt kroonilise hingamispuudulikkuse korral. Ainult hüpokseemiaga ei saa almitriini korral teatatud tõsist kehakaalu langust põhjendada. Seda kõrvaltoimet seostati selgelt almitriiniga ka kliinilistes uuringutes, milles almitriini suuri annuseid võrreldi platseeboga.

Ülaltoodut arvesse võttes otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et almitriini suukaudne kasutamine on seotud selliste tõsiste kõrvaltoimetega nagu perifeerne neuropaatia ja kehakaalu langus, mis mõnel juhul on püsivate jääknähtudega.

Peale selle märkis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et nende kahe kõrvaltoime tekkemehhanism on endiselt ebaselge. Müügiloa hoidja ei ole korraldanud uuringuid ega püüdnud muul viisil dokumenteerida/selgitada nende kõrvaltoimete tekkemehhanismi. Müügiloa hoidja ei esitanud ka kirjandusandmeid, mis oleks nõuetekohaselt selgitanud nende kõrvalnähtude tekkemehhanismi almitriini kasutamisel.

Almitriini suukaudse kasutamisega seoses on probleemiks ka sellised võimalikud riskid nagu maksa ja sapiteede häired, nahakahjustused ja tsütopeenia.

Võttes aluseks kirjanduses avaldatud ja spontaansete teatiste andmed, on ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arvamusel, et almitriini kasutamine on seotud tõsiste perifeerse neuropaatia juhtudega, millest mõni on kordunud pärast ravi taasalustamist, ja kehakaalu langusega. Ehkki riskivähendusmeetmeid on võetud juba mitme aasta vältel, saadakse almitriini kasutamisel endiselt teatise tõsisest kehakaalu langusest või perifeersest neuropaatiast, mis ei pruugi paraneda või paranevad jääknähtudega. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas ka müügiloa hoidja pakutud riskivähendamise lisameetmeid, nagu ravimiteabe muudatused (näidustuse piiramine ja vastunäidustused), teabematerjal (tervishoiutõtajate teatis) ja ravimi väljakirjutamise piiramine (ravimi väljakirjutamise õigus ainult pulmonoloogidel ühekuuseks kasutamiseks ning kasutamine ainult haiglas). Kirjandusandmeid ja turustamisjärgseid andmeid arvesse võttes on ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arvamusel, et müügiloa hoidja pakutud riskivähendusmeetmed ei vähenda tõsiste kõrvaltoimete riski kliiniliselt vastuvõetavale tasemele: mis tahes lisateade neuropaatia ja kehakaalu

languse riskist, mis on ravimit väljakirjutavatele arstidele juba hästi tuntud, ei aitaks ilmselt kaasa ravimi ohutumale kasutamisele. Pealegi puuduvad andmed almitriini kasulikkuse toetuseks müügiloo hoidja pakutud piiratud näidustusel (patsiendid, kelle PaO₂ on vahemikus 55 mmHg kuni 65 mmHg).

Kokkuvõttes ei ole ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arvates vastuvõetav olukord, kus suure osa teatatud kõrvaltoime juhtude korral on tagajärjeks mitteparanemine või paranemine jääknähtudega.

Efektiivsus

Eelmainitud 11 kirjanduses avaldatud kliinilise uuringu alusel võib väita, et andmed almitriini efektiivsuse kohta on vastuolulised ja nende alusel ei saa teha üldistusi. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee märkis, et uuringutes, milles almitriin oli efektiivsem kui platseebo, võib almitriini toime olla ülehinnatud, sest platseeboga võrreldes katkestas almitriinirühmas uuringu oluliselt rohkem patsiente (Voisin jt 1987 ja ka enamik ülejäänud uuringutest).

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis, et paljudes avaldatud kliinilistes uuringutes ei väljendunud suukaudse almitriini kliiniline kasulikkus sellistes näitajates nagu ägenemised või hospitaliseerimised, koormustaluvus, kliinilised ravitulemid, elulemus või elukvaliteet. Samuti ei täheldatud uuringutes toimet pulmonaalse funktsiooni staatusele.

Üheks müügiloo hoidja pakutud riskivähendamise lisameetmeks oli piirata almitriini näidustust patsientidega, kelle PaO₂ on vahemikus 55 mmHg kuni 65 mmHg, või kasutada seda täiendava ravina pikaajalise hapnikuravi kõrval.

Samas puuduvad andmed, mis müügiloo hoidja pakutud piiratud näidustust toetaksid. Müügiloo hoidja väidab, et almitriini kasutamine võimaldab edasi lükata pikaajalise hapnikuravi vajadust, ei kinnita vastavad andmed. Arvamus, et almitriini kasutamine võib aidata pikaajalise hapnikuravi vajadust vähendada, edasi lükata või isegi ära hoida, ei põhine teaduslikel ega kliinilistel andmetel. Almitriini kasutamisel koos pikaajalise hapnikuraviga ei ole täheldatud täiendavat kasulikkust. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee on arvamusel, et almitriini ei saa pidada alternatiiviks pikaajalisele hapnikuravile, mille korral on suremuse vähenemine tõendatud.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee märkis samuti ebaselgust, mis on seotud almitriini toimemehhanismiga pulmonaalse vasokonstriktiooni esilekutsumisel (mis on vastupidine pikaajalise hapnikuravi kasulikule toimele rõhu vähendamisel kopsuarterites).

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee märkis ka asjaolu, et kehtivad rahvusvahelised kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise hüpokseemia ravi konsensusdokumendid (nt GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) juhised ja teised praktilised juhenddokumendid) ei maini enam almitriini kasutamist.

Ülaltoodut arvesse võttes on ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arvamusel, et olemasolevad efektiivsusandmed, sh andmed, mis avaldati pärast esmase müügiloo andmist, näitavad heakskiidetud näidustustel suukaudse almitriini väga vähest efektiivsust, millest ei ole hingamisteede haiguste kohta omandatud teadmiste ja nende praeguste ravistrateegiade kontekstis patsientidele kasu.

Üldine järeldus

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee on arvamusel, et suukaudse almitriini kasutamisega kaasnevad tõsised perifeerse neuropaatia ja kehakaalu languse juhud, millest mõned on seotud püsivate jääknähtudega.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas neuropaatiate ja kehakaalu languse riski vähendamiseks juba võetud riskivähendusmeetmeid (annuse vähendamine ja vaheaegadega annustamiskeem kasutuselevõtmine). Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee märkis, et vaatamata vaheaegadega annustamiskeemi kasutuselevõtmisele ja ravimi omaduste kokkuvõtte muudatustele teatatakse endiselt tõsistest neuropaatia ja kehakaalu languse juhtudest, mis mõnel juhul on kordunud pärast ravi taasalustamist ning mõnel juhul viinud ka püsivate jääknähtude tekkeni.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas ka riskivähendamise lisameetmeid, nagu ravimiteabe muudatused (näidustuse piiramine ja vastunäidustused), teabematerjal (tervishoiutöötajate teatis) ja ravimi väljakirjutamise piiramine. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee on arvamusel, et müügiloa hoidja pakutud riskivähendusmeetmed ei vähenda tõsiste kõrvaltoimete riski kliiniliselt vastuvõetavale tasemele: mis tahes lisateade neuropaatia ja kehakaalu languse riskist, mis on ravimit väljakirjutavatele arstidele juba hästi tuntud, ei aitaks ilmselt kaasa ravimi ohutumale kasutamisele. Pealegi puuduvad andmed almitriini kasulikkuse toetuseks müügiloa hoidja pakutud piiratud näidustusel (patsiendid, kelle PaO₂ on vahemikus 55 mmHg kuni 65 mmHg).

Olemasolevate efektiivsusandmete, sh pärast esmase müügiloa andmist avaldatud andmete alusel otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et andmed näitavad suukaudse almitriini väga vähest efektiivsust, millest ei ole hingamisteede haiguste kohta omandatud teadmiste ja nende praeguste ravistrateegiade kontekstis patsientidele kasu. Veel märkis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et teadmised kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse füsiopatoloogilistest mehhanismidest ja ravist (sh kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega haigete oodatav eluiga) on viimasel ajal oluliselt paranenud. Lõpuks märkis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee veel asjaolu, et kehtivad rahvusvahelised kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise hüpokseemia ravi konsensusdokumendid (nt GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) juhised ja teised praktilised juhenddokumendid) ei maini enam almitriini kasutamist.

Hindamise ajal kinnitas müügiloa hoidja, et on esitanud kõik olemasolevad andmed ja et tal ei ole enam võimalik esitada mingeid täiendavaid andmeid suukaudse almitriini kasulikkuse tõendamiseks kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega seotud kroonilise hüpokseemia ravis. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee võttis arvesse ka seda müügiloa hoidja seisukohta.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et almitriini sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

Arvestades negatiivset kasulikkuse ja riski suhet, tuleb almitriiniga ravitavatel patsientidel alustada alternatiivset ravi. Riikide pädevad asutused peavad võtma vastavad meetmed, et tagada patsientide üleviimine alternatiivsetele ravimitele vastavalt kokkulepitud ajakavale.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel alused

Võttes arvesse, et

- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist almitriini suukaudsete ravimvormide kohta (vt I lisa), mis tulenes ravimiohutuse järelevalve andmetest;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee tutvus kõigi olemasolevate andmetega perifeerse neuropaatia ja kehakaalu languse riski kohta almitriini suukaudsete ravimvormide kasutamisel. Andmed hõlmasid ka kõigi liikmesriikide andmeid, pärast esmase müügiloo andmist kirjanduses avaldatud andmeid ja müügiloo hoidja vastuseid;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee otsustas, et suukaudse almitriini kasutamisega kaasnevad tõsised perifeerse neuropaatia ja kehakaalu languse juhud, millest mõned on seotud püsivate jääknähtudega;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee otsustas juba võetud riskivähendusmeetmete (annuse vähendamine ja vaheaegadega annustamiskeemi kasutuselevõtmine) mõju ja kirjandusandmete alusel, et müügiloo hoidja pakutud ja hindamise käigus arutatud riskivähendamise lisameetmed ei vähenda kõrvaltoimete riski piisaval määral kliiniliselt vastuvõetavale tasemele;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee on arvamisel, et olemasolevad efektiivsusandmed, sh andmed, mis avaldati pärast esmase müügiloo andmist, näitavad suukaudse almitriini väga vähest efektiivsust heakskiidetud näidustustel;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee võttis arvesse müügiloo hoidja seisukohta, et ta on esitanud kõik olemasolevad andmed ja et tal ei ole enam võimalik esitada mingeid täiendavaid andmeid suukaudse almitriini kasulikkuse tõendamiseks kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis;
- seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et olemasolevate andmete alusel ületab tõsiste perifeerse neuropaatia ja kehakaalu languse kõrvaltoimete risk almitriini sisaldavate suukaudsete ravimite kasutamisel almitriini vähese kasulikkuse kroonilise obstruktiivse bronhiidiga seotud hingamispuudulikkuse ja hüpokseemia ravis.

Sellest tulenevalt otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel, et almitriini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovib ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 31 ja 32 alusel tühistada kõigi I lisa loetletud ravimite müügiload.

Inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste tööühma otsus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 16. mai 2013. aasta soovitusel, jõudis inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste tööühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 alusel otsusele tühistada almitriini sisaldavate suukaudsete ravimite müügiload.

Inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste tööühma otsuse rakendamise ajakava on III lisa.